

# Enfermedades gastrointestinales eosinofílicas y asma

## Autor

Alfredo de Diego Damia

Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

## Correspondencia

Alfredo de Diego Damia

Tel.: 961 245 790. Fax: 961 246 223. E-mail: [dediego\\_alf@gva.es](mailto:dediego_alf@gva.es)

---

## Resumen

Las enfermedades gastrointestinales eosinofílicas (EGID) constituyen un grupo de patologías caracterizadas por disfunción inmuno-lógica del eosinófilo que se acumula en diversas partes del tracto gastrointestinal y reciben su nombre en función del tramo afecto. De ellas, la más frecuente es la esofagitis eosinofílica (EoE), entidad cada vez más prevalente, especialmente en niños, donde produce vómitos e impactación de alimentos. Al igual que ocurre con otras enfermedades eosinofílicas, como el asma, la enfermedad nasosinusal, la dermatitis o algunas formas de vasculitis, las EGID presentan características clínicas y mecanismos patogénicos comunes. La prevalencia de ambas enfermedades asociadas es mayor de lo esperado y la asociación con factores desencadenantes se analiza en esta revisión. La posibilidad de que nuevos tratamientos biológicos, anti-IL5 o anti-IL4/IL13, puedan utilizarse, al igual que en el asma, en pacientes con EGID, es motivo de ensayos. Hasta el momento solo un anti-IL4/IL13 como es el dupilumab ha mostrado resultados de eficacia, razón por la cual ha sido aprobado en algunos países, pero aún son necesarios más estudios que avancen en el conocimiento de ambas patologías.

---

## Introducción

El asma bronquial y las enfermedades gastrointestinales eosinofílicas (EGID) son dos enfermedades aparentemente distintas en sus manifestaciones clínicas que comparten un mismo vínculo patogénico, como es la participación del eosinófilo en un número importante de pacientes. El eosinófilo es una célula de la estirpe mieloide formada en la médula ósea que interviene tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa y en su alteración o disfunción, tanto en la etapa de diferenciación como en

la distribución y activación, y que condiciona la proliferación y la infiltración orgánica, frecuentemente en piel, vías aéreas superiores e inferiores, tejidos conectivos, vasos sanguíneos, sistema neurológico, etc. Aunque las enfermedades eosinofílicas más frecuentes (asma, poliposis, vasculitis, síndrome hipereosinofílico, neumonías eosinofílicas) son consideradas entidades diferenciadas en función del predominio del órgano afectado, existe la hipótesis de una asociación etiopatogénica entre ellas que justifica su expresión conjunta y la similitud de los tratamientos.

## Enfermedades gastrointestinales eosinofílicas (EGID)

EGID es el nombre genérico con el que se denominan las diversas enfermedades de causa desconocida que presentan infiltración eosinofílica significativa en el tubo digestivo, y que reciben un nombre específico distinto en función del segmento predominante. La frecuencia e importancia de la afectación esofágica ha condicionado que en la nomenclatura actual las EGID se dividan en dos grandes grupos: esofagitis eosinofílica (EoE) y enfermedad eosinofílica no esofágica; solo dentro de este grupo

se hacen distinciones, según la localización, entre gastritis, enteritis o colitis eosinofílica (Figura 1).

Esta clasificación, adoptada recientemente, corresponde no solo a un intento de sistematización, sino que obedece probablemente a mecanismos patogénicos diferentes en cada una de ellas<sup>1</sup>.

Las EGID afectan tanto a población infantil como a adultos, si bien la prevalencia en los niños, especialmente de las EoE, es mayor. Los criterios diagnósticos, tanto clínicos como endoscópicos, así como las opciones terapéuticas de cada una de ellas, se muestran en la Tabla 1.

Figura 1. Nomenclatura y clasificación actual de las enfermedades gastrointestinales eosinofílicas (EGID)<sup>1</sup>

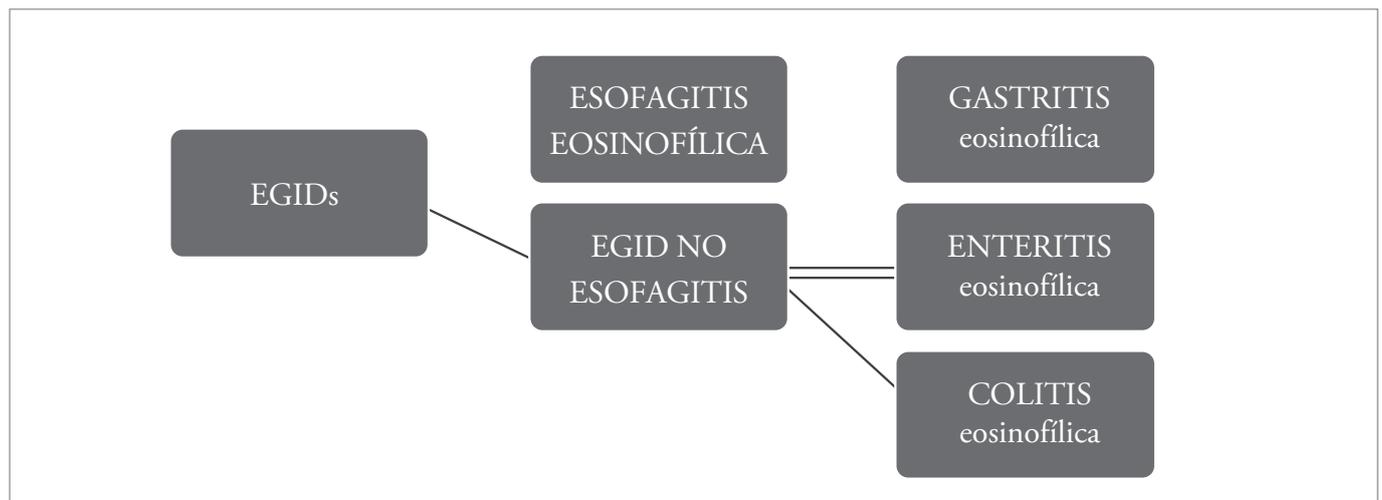


Tabla 1. Clínica, criterios diagnósticos y tratamiento de las EGID<sup>2</sup>

	Esofagitis eosinofílica	Gastroenteritis eosinofílica
<b>Clínica</b>	Reflujo, regurgitación, dolor centroesternal, disfagia, impactación de bolo, vómitos y pérdida de peso	<b>F. mucosa:</b> vómitos, dolor abdominal, diarrea, malabsorción, enteropatía, anemia ferropénica. <b>F. muscular:</b> obstrucción intestinal. <b>F. serosas:</b> ascitis.
<b>Endoscopia</b>	Edema, anillos mucosos, pápulas, exudado y pólipos	Hiperemia, micronódulos, erosiones
<b>Criterios diagnósticos</b>	> 15 eos./campo de al menos un sitio (proximal, medio o distal)	> 30 eos./campo en más de 5 sitios o > 70 eos./campo en 3 sitios
<b>Histología</b>	Infiltración eosinofílica, disqueratosis, fibrosis de lámina propia	Infiltración eosinofílica y pérdida de microvilli
<b>D. diferencial</b>	Infecciones, síndrome hipereosinofílico, neoplasia, vasculitis, reacción a fármacos	Infecciones, celiaquía, EII (Crohn), vasculitis, mastocitosis, reacción a fármacos
<b>Asociación con atopia</b>	Muy alta	Alta
<b>Tratamiento</b>	Dieta, corticoides tópicos e IBP	Dieta, corticoides sistémicos y tópicos

La EoE es una entidad descrita no hace muchos años y reconocida en 1990 como entidad clínico-patológica diferente; tiene una prevalencia de 0,5-1 por cada 1.000 habitantes y es la EGID más frecuente<sup>2-3</sup>. En los niños los síntomas principales son dolor abdominal, vómitos, regurgitación y rechazo del alimento, mientras que en adultos lo son la disfagia y la impactación. Es la causa más frecuente de disfagia en niños y de impactación de comida en adultos. Su diagnóstico, como se expone en la Tabla 1, requiere la combinación de síntomas y la demostración en biopsia de infiltración eosinófila.

La gastroenteritis eosinofílica<sup>4</sup> (GE) fue descrita en 1937 y tiene una prevalencia estimada de 8,4-28 por cada 100.000 habitantes, en función de los criterios utilizados para su diagnóstico, con una incidencia en cualquier época de la vida, pero especialmente con un pico entre la tercera y la quinta décadas. En función de la localización anatómica de la infiltración eosinofílica se distinguen tres subtipos: mucosa, muscular y serosa. La mucosa es la más frecuente, con una prevalencia del 60-100% de los casos, y presenta sintomatología de dolor, náuseas, vómitos, diarrea y malabsorción. La afectación muscular se acompaña de cuadros oclusivos, mientras que la infiltración serosa, que es la menos frecuente (4,5-9%) provoca irritación peritoneal con ascitis y eosinofilia en líquido ascítico.

## Relación entre asma y EGID

La relación entre el asma y las EGID, especialmente la EoE, ha sido puesta de manifiesto en diversos artículos, en algunos casos fundados solo en su similitud histológica y en otros casos mediante un análisis epidemiológico. En una revisión de Virchow<sup>5</sup> en 2014, el autor se pregunta si debemos considerar la EoE como “el asma del esófago”, tras hacer una descripción detallada de las concordancias entre ambas entidades. Un editorial de 2011 planteaba la posibilidad de que no se trate de dos enfermedades diferentes, sino de la distinta expresión de una misma enfermedad<sup>6</sup>. En esta publicación, el autor justifica que las enfermedades eosinofílicas respondan solo a dos patrones diferentes: por un lado, la expansión clonal intrínseca por mutaciones, como ocurre en las enfermedades mieloproliferativas (leucemia o síndrome hipereosinofílico), en las que el asma no se desarrolla; por otro lado, por la vía más frecuente, que es la vía extrínseca, mediada por citocinas que intervienen en la diferenciación, activación y maduración de los eosinófilos. En esta vía, la disfunción inmune eosinofílica, mediada por los linfocitos TH2 y las citocinas IL5, IL4 e IL13 en respuesta a aeroalérgenos, alimentos, parásitos, fármacos o los propios agentes epiteliales, es la base de ambas enfermedades (asma y EoE) junto a una predisposición genética. El hecho de que ambos órganos, vías aéreas y tubo digestivo guarden un origen embriológico común y unos mecanismos de defensa similares explicaría la asociación etiopatogénica del asma con las EGID. La diferente expresión orgánica (bronquios o esófago) va a depender más de la naturaleza de la sustancia agresora (volátil o ingerida) que del propio mecanismo patogénico. La similitud en las respuestas (contracción del músculo liso bronquiodigestivo, producción de moco o el propio daño epitelial) en ambas patologías corrobora este origen común.

La comprobación de esta hipótesis requiere cumplir criterios epidemiológicos de asociación, relación causal, hallazgos histológicos y biomarcadores, así como respuesta terapéutica.

En una revisión, Durrani et al.<sup>7</sup> plantean las siguientes preguntas a la hora de relacionar ambas entidades:

1. ¿El control de la EoE o el asma modifica de forma significativa el control de la otra enfermedad?
2. ¿La relación entre el asma y la EoE solo incluye las formas más graves?
3. El tratamiento con corticoides inhalados, ¿mejora o previene la EoE?
4. ¿Existe un efecto aditivo de corticoides inhalados o deglutidos en ambas entidades?
5. La terapia biológica, ¿es más eficaz en pacientes con ambas patologías?
6. El tratamiento de síntomas de ERGE con IBP en los pacientes con EoE y asma, ¿es eficaz?
7. ¿Mejoraría el pronóstico de los pacientes la existencia de equipos multidisciplinares?

Algunas de estas preguntas han sido estudiadas y se contestan en los siguientes apartados. En la mayoría de los casos los estudios están hechos en EoE, dado que es más frecuente que otras EGID<sup>8</sup>.

1. En diversos estudios retrospectivos, la prevalencia de asma en adultos con EoE es muy alta y varía entre el 25% y el 50% o entre el 12% y el 68% según los artículos, mientras que en series de niños alcanza el 60%<sup>9</sup>. Los datos obtenidos a partir de registros de bases de datos<sup>10</sup> ponen de manifiesto que la comorbilidad entre asma y EoE se da en el 23-37,5%.
2. En una revisión sistemática<sup>11</sup> de 21 estudios, que incluía 53.592 casos (tanto de adultos como niños) y 54.759 controles, se observó que la probabilidad de tener asma en pacientes con EoE es tres veces mayor que en población sana (OR: 3,01; IC95%: 1,96-4,62), mientras que la de tener otras enfermedades alérgicas, como la rinitis alérgica, era incluso cinco veces mayor (OR: 5,09; IC95%: 3,91-8,90).

No siempre se ha podido demostrar esta asociación; así, un estudio<sup>12</sup> de población asmática de 36 pacientes con síntomas digestivos, a todos los cuales se realizaba endoscopias, no se encontró ningún caso de EoE.

En el caso de las GE, los estudios son variables. Las causas de la GE eosinofílica no obedecen a un mecanismo patogénico único, sino que probablemente es multifactorial y se incluyen reacciones de hipersensibilidad tanto a alimentos como a fármacos u otros agentes desconocidos. En un 45-63% de los casos<sup>13</sup>, especialmente en la forma mucosa, existen antecedentes personales de asma, rinitis o eczema, mientras que en un 64% existe un componente familiar de atopia<sup>14</sup>. En una muestra de 107 pacientes la frecuencia autorregistra de rinitis y asma es del 63% y el 39%, respectivamente.

3. Existen, sin embargo, pocos estudios que analicen los mediadores o biomarcadores que conducen a ambas patologías en el mismo paciente. Se ha visto que los pacientes con EoE tienen valores más altos de marcadores de atopia como IgE, IL4, IL5, eotaxina, TSLP o eosinofilia sanguínea<sup>15</sup>. Los pacientes con atopia y EoE tenían valores más altos de eosinofilia periférica que sujetos con solo EoE<sup>16</sup>. Otros trabajos han demostrado que la prevalencia de HRB en niños con EoE es del 33% frente al 11% de los niños sanos<sup>17</sup>, lo que sugiere una mayor predisposición a desarrollar asma.
4. La investigación de factores causales comunes también ha sido analizada. La relación entre alergia alimentaria y EoE es la que más trabajos ha generado. La alergia alimentaria es una entidad muy frecuente, especialmente a leche, huevos, frutos secos y pescado. En una serie de pacientes infantiles y adultos con EoE, la prevalencia de alergia alimentaria fue, respectivamente, del 32,4% (niños) y el 37,3% (adultos). Es conocido que la eliminación de algunos alimentos de la dieta, bien sea de forma empírica (leche, huevos, harina, soja, mantequilla o pescado) o tras estudio alergológico, produce una mejoría de los síntomas esofágicos, si bien cuando se realizan biopsias endoscópicas la desaparición de los infiltrados solo ocurre en un tercio de los casos<sup>18</sup>. Por otro lado, aunque la alergia alimentaria es también muy prevalente en niños con asma, la relación entre alergia alimentaria y asma no siempre es tan directa.

También se ha demostrado una relación entre exposición a aeroalérgenos y exacerbación estacional de esofagitis. Es posible que exista una reacción cruzada entre alimentos y componentes del polen, de tal forma que los aeroalérgenos actúen como precipitantes. Las hipótesis que relacionan los aeroalérgenos se basan fundamentalmente en la variabilidad estacional de la EoE, con un aumento mayor de los diagnósticos y exacerbaciones durante primavera y verano. La EoE aparece en algunos casos como complicación de inmunoterapia sublingual<sup>19</sup>. Aunque la forma en que los aeroalérgenos podrían influir en la EoE sería mediante depósito y absorción en mucosa nasal y orofaríngea, existe un estudio que ha demostrado el depósito directo de antígenos de polvo en epitelio esofágico<sup>20</sup>. Este efecto ha sido reproducido en modelos animales.
5. Como antes se planteaba, si la relación epidemiológica parece mostrar una asociación frecuente, también cabría esperar que el tratamiento con corticoides inhalados o deglutidos en pacientes con asma o EoE mejoraría el control de ambas enfermedades, y así se ha corroborado en algunos estudios realizados en pacientes con ambas comorbilidades<sup>21</sup>.
6. La relación de ambas entidades con el tratamiento muestra resultados muy variables. La posibilidad de tratar las EGID con terapias personalizadas, bien sea frente a IgE o mediadores eosinofílicos como IL5 o IL4/IL13, al igual que ocurre con el asma grave eosinofílica, ha sido objeto de diversos estudios. En pacientes con EoE aislada la eficacia de los tratamientos biológicos es muy inferior a la observada en pacientes con asma. En estudios con reslizumab y mepolizumab, tanto en niños como en adultos, no se ha demostrado una mejoría en

los síntomas esofágicos, si bien se observa una mejoría en los infiltrados eosinofílicos tanto con mepolizumab<sup>22</sup> como con reslizumab<sup>23</sup>. Los estudios iniciales con un número pequeño de casos (n = 4) parecían mostrar una mejoría de los síntomas y una reducción tanto en los eosinófilos periféricos como en los esofágicos en pacientes con EoE tratados con mepolizumab<sup>24</sup>. Un estudio posterior randomizado en 11 pacientes utilizando 2 dosis de 750 mg iv seguidos por 1.500 mg mostró una reducción de los niveles de eosinófilos (54 vs. 5%), pero no una mejoría de los síntomas<sup>22</sup>.

En un ensayo clínico en 226 niños con EoE que fueron randomizados a tratamiento con reslizumab durante 4 meses con dosis de 1, 2 o 3 mg/kg frente a placebo, se observó una disminución en los valores de eosinofilia sanguínea pero no en los síntomas esofágicos.

Se ha descrito el caso aislado de una mujer con EREA y GE en la que el tratamiento con mepolizumab mostró una mejoría en los síntomas abdominales de dolor y diarrea, y en la cual la endoscopia mostró una remisión de la infiltración eosinofílica abdominal y de los síntomas de asma y poliposis<sup>25</sup>.

Hasta el momento actual el mepolizumab no está aprobado para el tratamiento de la esofagitis eosinofílica. Existen dos estudios recientes que analizan la eficacia de mepolizumab iv en pacientes con EoE. En ambos, la variable principal era la intensidad de la infiltración eosinofílica. En el estudio de Assa'ad et al.<sup>26</sup>, con 59 pacientes entre 2 y 17 años, solo se observó una respuesta completa en cinco de ellos. En la actualidad hay un estudio en fase 2 en pacientes con esofagitis. La persistencia de síntomas como la disfagia se atribuye a fibrosis o a cambios estructurales y es la justificación del fallo en la eficacia de algunos biológicos.

Omalizumab, a pesar de algún caso inicial aislado, no parece que sea eficaz; en un estudio reciente de 30 adolescentes y adultos no se observaron diferencias en los valores de eosinofilia sanguínea ni en los síntomas de disfagia<sup>27</sup>.

Lirentelimab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor SIGLEc-8, presente en mastocitos, basófilos y eosinófilos y por tanto común a ambas enfermedades. En un estudio en fase 2/3, con 273 pacientes randomizados a placebo frente a 2 con dosis iv, se observó una respuesta histológica en el 88-93%, con una mejoría en la disfagia<sup>28</sup>.

Recientemente se han publicado los resultados con benralizumab<sup>29</sup> en un grupo de pacientes con síndrome hipereosinofílico (n = 19) y EGID (n = 7). En este ensayo se demostró una depleción de eosinófilos en todos los tramos digestivos y una mejoría de los síntomas durante el primer mes. Algunos pacientes, sin embargo, tuvieron recurrencias sintomáticas que no se acompañaban de cambios en la eosinofilia, generalmente al eliminar restricciones dietéticas o disminuir los tratamientos.

En la actualidad solo hay un medicamento aprobado para la EoE en EE.UU., que es el dupilumab. Esto ha sido posible gracias a los estudios siguientes. En un primer ensayo en fase 2 en 47 pacientes, la administración de 300 mg semanales durante 12 semanas tras la dosis de carga de 600 produjo una mejoría

tanto en la disfagia como en la eosinofilia sanguínea y esofágica<sup>30</sup>. En un estudio posterior en fase 3, de 300 mg semanales durante 24 semanas, se observó una mejoría sintomática y endoscópica en el 54% de los casos frente a un 5%. Estos datos se están corroborando en vida real<sup>28</sup>.

Los resultados comparativos de dupilumab cada semana frente a cada 15 días corroboraron la eficacia de la administración semanal frente a la quincenal, dado que en estos no se consiguió mejorar la disfagia, si bien en el resto de los objetivos la eficacia fue similar. Recientemente se realizó un estudio retrospectivo en una muestra de 45 casos, de los cuales existía comprobación histológica en 26, donde se evaluó la eficacia de dupilumab en el tratamiento de la EoE en pacientes multimórbidos que hubieran recibido el fármaco por otras indicaciones (asma, dermatitis atópica, RSCcPN) o por uso compasivo. Se observó que en 22 de ellos se habían reducido por debajo de 6 los eosinófilos/HPF tras el inicio de dupilumab. En 28 pacientes se registraron mejorías significativas en sus síntomas y 24 pacientes reportaron remisión completa de los síntomas. La reducción de la medicación (corticosteroides deglutidos e inhibidores de la bomba de protones) o la retirada de la dieta restrictiva se consiguió en 29 pacientes de 45. El estudio<sup>31</sup> concluye que el uso de dupilumab en pacientes que tienen EoE, además de otras indicaciones de dupilumab induce eficazmente la remisión sintomática e histológica de la EoE.

En pacientes con GE existe una menor evidencia; está el caso de tres pacientes, los cuales consiguieron remisión histológica y clínica con el uso de dupilumab como tratamiento<sup>32</sup>. Otro caso<sup>33</sup>, con dupilumab antes de su comercialización como uso compasivo, después de que el paciente hubiera pasado por inhibidores de la bomba de protones (PPI), dieta de eliminación con 6 alimentos, budesónida en suspensión para deglutir y omalizumab (debido a que el paciente tenía también otras condiciones alérgicas, incluidas asma y urticaria crónica) demostró que la respuesta al tratamiento fue muy significativa, con remisión clínica e histológica a las 12 semanas de tratamiento, así como reducción o retirada de medicación concomitante.

## Conclusiones

Una de las conclusiones de estos estudios de biológicos, al igual que ocurre con el asma, es la necesidad de personalizar a los pacientes que puedan responder mejor; la ausencia de criterios clínicos de respuesta bien definidos y la falta de homogeneización de los enfermos hace que los resultados sean variables. Al igual que ocurre en las guías del asma, el tratamiento con biológicos debe aparecer como el último escalón tras demostrar la ausencia de respuesta a esteroides tópicos, inhibidores de bomba de protones o eliminación dietética.

En resumen, el asma eosinofílica y la EGID son dos enfermedades que guardan un vínculo común, cual es la participación del eosinófilo, con una relación epidemiológica superior a la de la población general, una afectación de dos órganos con origen embriológico similar y una respuesta patogénica similar. Son necesarios más estudios que encuentren el nexo patogénico y etio-

lógico, así como la respuesta terapéutica común, pero el camino cada vez se va clarificando más y las opciones de tratamiento son cada vez mayores.

## Bibliografía

1. Wright BL, Schwartz JT, Ruffner MA, Furuta GT, Gonsalves N, Dellon ES, et al. Eosinophilic gastrointestinal diseases make a name for themselves: A new consensus statement with updated nomenclature. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;150(2):291–3.
2. Rossi CM, Lenti MV, Merli S, Licari A, Votto M, Marseglia GL, et al. Primary eosinophilic gastrointestinal disorders and allergy: Clinical and therapeutic implications. *Clin Transl Allergy.* 2022;e12146. <https://doi.org/10.1002/ctt2.12146>.
3. Jensen ET, Aceves SS, Bonis PA, Bray K, Book W, Chehade M, et al. High Patient Disease Burden in a Cross-sectional, Multicenter Contact Registry Study of Eosinophilic Gastrointestinal Diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;71(4):524–9.
4. Sunkara T, Rawla P, Yarlagadda KS, Gaduputi V. Eosinophilic gastroenteritis: diagnosis and clinical perspectives. *Clin Exp Gastroenterol.* 2019;12:239–3.
5. Virchow JC. Eosinophilic esophagitis: asthma of the esophagus? *Dig Dis.* 2014;32(1-2):54–60.
6. Yakoot M. Eosinophilic digestive disease (EDD) and allergic bronchial asthma; two diseases or expression of one disease in two systems? *Ital J Pediatr.* 2011;37:18. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-37-18>.
7. Durrani SR, Mukkada VA, Guilbert TW. Eosinophilic Esophagitis: an Important Comorbid Condition of Asthma? *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018 Aug;55(1):56–64. doi: 10.1007/s12016-018-8670-7. PMID: 29455359; PMCID: PMC8048773.
8. Abonia JP, Spergel JM, Cianferoni A. Eosinophilic Esophagitis: A Primary Disease of the Esophageal Mucosa. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(4):951–5.
9. Chehade M, Jones SM, Pesek RD, Burks AW, Vickery BP, Wood RA, et al. Phenotypic Characterization of Eosinophilic Esophagitis in a Large Multicenter Patient Population from the Consortium for Food Allergy Research. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018 Sep-Oct;6(5):1534–44.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2018.05.038. Epub 2018 Aug 1. PMID: 30075341; PMCID: PMC6132253.
10. Dellon ES, Jensen ET, Martin CF, Shaheen NJ, Kappelman MD. Prevalence of eosinophilic esophagitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014 Apr;12(4):589–96.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2013.09.008. Epub 2013 Sep 11. PMID: 24035773; PMCID: PMC3952040.

11. González-Cervera J, Arias Á, Redondo-González O, Cano-Mollinedo MM, Terreehorst I, Lucendo AJ. Association between atopic manifestations and eosinophilic esophagitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017 May;118(5):582–90.e2. doi: 10.1016/j.anai.2017.02.006. Epub 2017 Mar 30. PMID: 28366582.
12. Imaeda H, Yamaoka M, Ohgo H, Yoneno K, Kobayashi T, Noguchi T, et al. Eosinophil infiltration in the upper gastrointestinal tract of patients with bronchial asthma. *Allergol Int.* 2016;65 Suppl:S6–S10.
13. Licari A, Votto M, Scudeller L, De Silvestri A, Rebuffi C, Cianferoni A, et al. Epidemiology of Nonesophageal Eosinophilic Gastrointestinal Diseases in Symptomatic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Jun;8(6):1994–2003.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2020.01.060. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32061717.
14. Guajardo JR, Plotnick LM, Fende JM, Collins MH, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophil-associated gastrointestinal disorders: a world-wide-web based registry. *J Pediatr.* 2002 Oct;141(4):576–81. doi: 10.1067/mpd.2002.127663. PMID: 12378201.
15. Huang JJ, Joh JW, Fuentesbella J, Patel A, Nguyen T, Seki S, et al. Eotaxin and FGF enhance signaling through an extracellular signal-related kinase (ERK)-dependent pathway in the pathogenesis of Eosinophilic esophagitis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010 Sep 5;6(1):25.
16. Daley A, Lehman E, Jhaveri P. Association of initial esophageal eosinophil counts with atopic dermatitis in patients with eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021 Dec;127(6):696–7. doi: 10.1016/j.anai.2021.09.003. Epub 2021 Sep 16. PMID: 34537359.
17. Krupp NL, Sehra S, Slaven JE, Kaplan MH, Gupta S, Tepper RS. Increased prevalence of airway reactivity in children with eosinophilic esophagitis. *Pediatr Pulmonol.* 2016;51(5):478–83.
18. Arias A, González-Cervera J, Tenias JM, Lucendo AJ. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2014;146(7):1639–48.
19. Woo W, Aceves SS. The role of the allergist in the management of eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2021;37(4):390–6.
20. Ravi A, Marietta EV, Geno DM, Alexander JA, Murray JA, Katzka DA. Penetration of the Esophageal Epithelium by Dust Mite Antigen in Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2019;157(1):255–6.
21. Harer KN, Enders FT, Lim KG, Alexander JA, Katzka DA. An allergic phenotype and the use of steroid inhalers predict eosinophilic oesophagitis in patients with asthma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Jan;37(1):107–13. doi: 10.1111/apt.12131. Epub 2012 Nov 8. PMID: 23134444.
22. Straumann A, Conus S, Grzonka P, Kita H, Kephart G, Bussmann C, et al. Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Gut.* 2010;59(1):21–30.
23. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma With Elevated Blood Eosinophil Levels: A Randomized Phase 3 Study. *Chest.* 2016;150(4):789–98.
24. Stein ML, Collins MH, Villanueva JM, Kushner JP, Putnam PE, Buckmeier BK, et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Dec;118(6):1312–9. doi: 10.1016/j.jaci.2006.09.007. Epub 2006 Nov 7. PMID: 17157662.
25. Caruso C, Colantuono S, Pugliese D, Di Mario C, Tolusso B, Gremese E, et al. Severe eosinophilic asthma and aspirin-exacerbated respiratory disease associated to eosinophilic gastroenteritis treated with mepolizumab: a case report. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020 Apr 22;16:27. doi: 10.1186/s13223-020-00423-3. PMID: 32336975; PMCID: PMC7178951.
26. Assa'ad AH, Gupta SK, Collins MH, Thomson M, Heath AT, Smith DA, et al. An antibody against IL-5 reduces numbers of esophageal intraepithelial eosinophils in children with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2011;141(5):1593–604.
27. Clayton F, Fang JC, Gleich GJ, Lucendo AJ, Olalla JM, Vinson, et al. Eosinophilic esophagitis in adults is associated with IgG4 and not mediated by IgE. *Gastroenterology.* 2014;147(3):602–9.
28. Dellon ES, Spergel JM. Biologics in eosinophilic gastrointestinal diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023 Jan;130(1):21–7. doi: 10.1016/j.anai.2022.06.015. Epub 2022 Jun 20. PMID: 35738437.
29. Kuang FL, De Melo MS, Makiya M, Kumar S, Brown T, Wetzler L, et al. Benralizumab Completely Depletes Gastrointestinal Tissue Eosinophils and Improves Symptoms in Eosinophilic Gastrointestinal Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022 Jun;10(6):1598–605.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2022.02.037. Epub 2022 Mar 10. PMID: 35283330; PMCID: PMC9210216.
30. Hirano I, Dellon ES, Hamilton JD, Collins MH, Peterson K, Chehade M, et al. Efficacy of Dupilumab in a Phase 2 Randomized Trial of Adults With Active Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2020;158(1):111–22.
31. Spergel BL, Ruffner MA, Godwin BC, Liacouras CA, Cianferoni A, Gober L, et al. Improvement in eosinophilic

- esophagitis when using dupilumab for other indications or compassionate use. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022 May;128(5):589–93. doi: 10.1016/j.anai.2022.01.019. Epub 2022 Jan 25. PMID: 35085819.
32. Patel N, Goyal A, Thaker A, Troendle D, Parrish C. A Case Series on the Use of Dupilumab for Treatment of Refractory Eosinophilic Gastrointestinal Disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022 Aug 1;75(2):192–5. doi: 10.1097/MPG.0000000000003512. Epub 2022 Jun 6. PMID: 35666881.
33. Chawla K, Alabbas B, Sheth D, Papademetriou M. As Easy as EoE: A Novel and Effective Multidisciplinary Approach to Care of Patients with Eosinophilic Esophagitis in the Age of Biologics. *Dig Dis Sci.* 2020;65(8):2196–202.